



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasies solides ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Y a-t-il un risque de néoplasie solide sous anti-IL17 ?

● Risque de néoplasie solide et psoriasis, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite

- La question d'un risque intrinsèque de néoplasie solide au cours des maladies inflammatoires est cruciale afin d'évaluer l'impact potentiel des traitements sur le risque de néoplasie.
- Plusieurs études d'envergure ont été réalisées chez les patients atteints de psoriasis incluant une étude cas-contrôle anglaise incluant près de 200 000 patients atteints de psoriasis ⁽¹⁾ et une revue de la littérature associée à une méta-analyse ⁽²⁾. Un sur-risque de cancer solide incluant le tractus aéro-digestif supérieur, les voies urinaires, le foie et les affections cutanées non-mélanomes (carcinomes épidermoïdes) existe. Néanmoins, il est difficile de démêler ce qui revient au psoriasis et ce qui est lié aux traitements (PUVAthérapie, immunosuppresseurs) et au terrain (alcool, tabac, obésité).
- Les données de la littérature concernant le risque de néoplasie solide au cours du rhumatisme psoriasique sont limitées, mais il ne semble pas exister de sur-risque en dehors d'un doute avec le cancer du sein ^(3, 4).
- Les données épidémiologiques concernant le risque de cancers solides au cours des spondylarthrites ankylosantes (SA) sont controversées. Il n'était pas mis en évidence de sur-risque de néoplasie chez les patients atteints de SA. Une diminution de l'incidence de cancer colique a même été relevée posant la question d'un effet protecteur des AINS ⁽⁵⁾. Cependant, 2 études récentes réalisées à partir des bases d'assurance maladie de Taïwan ⁽⁶⁾ et de Corée ⁽⁷⁾ ont retrouvé un sur-risque de cancer colique chez les femmes atteintes de SA et de cancer du tractus reproductif incluant la prostate, des os et du pancréas chez les hommes atteints de SA.

● Risque de néoplasie sous anti-IL17

- Il existe actuellement deux anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL17 : le sécukinumab et l'ixékizumab. Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lorsque le traitement interfère avec des cytokines de l'immunité comme le TNF ou l'IL17. Les données fondamentales sur le rôle de l'IL17 dans l'immunité anti-tumorale sont conflictuelles ^(8, 9).
- Quelques études sont en faveur d'un rôle anti-tumoral de l'IL17 notamment via l'activation de l'immunité cellulaire anti-tumorale (LT, NK) ou par l'inhibition de

l'angiogénèse. Cependant, la majorité des travaux va dans le sens d'un rôle protumoral de l'IL17 via 5 mécanismes :

- Attraction de cellules régulatrices (inhibitrice de la réponse anti-tumorale) dans l'environnement de la tumeur ;
- Maintien d'un environnement pro-inflammatoire ;
- Stimulation de la prolifération tumorale ;
- Promotion de la survie des cellules tumorales ;
- Effet pro-angiogénique.

- Ainsi, l'inhibition de l'IL17 pourrait s'avérer intéressante dans le traitement du cancer avec des données positives dans des modèles murins. Mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme, pour lequel on ne dispose que de données descriptives montrant que l'IL17 peut être un marqueur pronostique dans plusieurs cancers solides (sein, œsophage, myélome) ⁽¹⁰⁾.
- Dans le développement préclinique du sécukinumab, il n'y a aucune observation pouvant suggérer une augmentation de risque de néoplasie solide :
 - Une analyse poolée de 10 essais de phase II et III dans le psoriasis a été publiée ⁽¹¹⁾. Cela représentait 3 993 patients dont 3 430 sous sécukinumab pour un total de 2 725 patient-année (PA). Dans cette étude, l'incidence des néoplasies solides hors cancers cutanés non-mélanomes était identique chez les patients sous sécukinumab comparé à ce qui est attendu dans la population générale (taux d'incidence de 0,48 pour 100 PA). Le taux d'incidence de cancers cutanés non-mélanomes sous sécukinumab était également de 0,48 pour 100 PA, comparable aux taux observés sous anti-TNF ou sous ustékinumab.
 - Une analyse plus récente regroupant les données de 21 essais dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante a été publiée ⁽¹²⁾, avec une exposition cumulée au sécukinumab de 96 054 PA. Le taux d'incidence de cancers était de 0,8 pour 100 PA dans le psoriasis, 1,1 pour 100 PA dans le rhumatisme psoriasique et de 0,5 pour 100 PA dans la spondylarthrite.
 - Dans les études pivot FUTURE 1 et 2 dans le rhumatisme psoriasique, il n'a pas été observé de sur-risque de néoplasie solide ^(13, 14).
 - Dans l'extension de suivi sur 2 ans de l'étude FUTURE-1, il a été retrouvé un taux d'incidence de 0,6 pour 100 PA, comparable à ce qui est attendu dans cette population ⁽¹⁵⁾.
 - Dans les études MEASURE 1 et 2 chez les patients atteints de SpA, il n'a pas été détecté de sur-risque de néoplasie solide avec des taux d'incidence de 0,5 pour 100 PA ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Néanmoins, comme cela est toujours fait dans les essais de développement, les patients avec antécédent de néoplasie récente (<5 ans) étaient exclus des essais contrôlés.
- Il n'y pas à ce jour d'étude spécifiquement centrée sur l'étude du risque de cancer du col et de dysplasie HPV induite sous anti-IL17. Des données suggèrent que l'anti-IL17 aurait un possible effet protecteur contre HPV ⁽²⁰⁾.
- De la même manière, les données des essais randomisés évaluant l'ixékizumab sont rassurantes quant au risque de néoplasie solide :
 - Dans l'indication psoriasis, l'analyse poolée de 13 essais thérapeutiques a permis d'analyser 5 898 patients sur une durée d'exposition médiane de 1 176 jours (17 003 PA). Dans cette étude, l'incidence des néoplasies solides hors cancers cutanés non-mélanomes était identique chez les patients sous ixékizumab comparé à ce qui est attendu dans la population générale (taux d'incidence de 0,5 pour 100 PA). Le taux d'incidence de cancers cutanés non-mélanomes sous ixékizumab était de 0,3 pour 100 PA, comparable aux taux observés sous anti-TNF ou sous ustékinumab ⁽²¹⁾.

- Dans le rhumatisme psoriasique, le recul est beaucoup plus court. L'analyse poolée des 4 essais thérapeutiques SPIRIT a permis l'évaluation de 1 401 patients exposés à l'ixékizumab sur une durée médiane de 1,5 année (2 228,6 PA). Quinze cas de cancer (taux d'incidence 0,7 pour 100 PA) ont été identifiés, dont 5 cutanés non-mélanomes (taux d'incidence de 0,4 pour 100 PA) et 4 hors cancers cutanés non-mélanomes (taux d'incidence 0,3 pour 100 PA) ⁽²²⁾.
 - Enfin, dans la SpA axiale radiographique (COAST V et W), le recul est également faible avec l'évaluation de 641 patients (749,6 PA) sans signal inquiétant (3 cas de cancer hors cancers cutanés non-mélanomes, taux d'incidence 0,4 pour 100 PA). Aucun cas de cancer n'a été rapporté à 1 an dans l'étude COAST-X, chez 198 patients exposés à l'ixékizumab ^(23, 24).
- La détection d'un sur-risque de néoplasie solide nécessite un suivi au long cours que ne permettent pas les essais thérapeutiques. Seuls les registres mis en place et les données de la vraie vie peuvent apporter une réponse fiable. Ces recueils sont en cours, notamment à la demande de l'EMA au niveau européen.

Au total, au vu des données issues des études pivotales, il ne semble pas y avoir sous anti-IL17 d'augmentation de l'incidence des cancers solides et des tumeurs cutanées avec un recul pour l'instant encore modéré.

En pratique : quelle conduite à tenir avant de débuter le traitement ?

Chez tout patient justifiant un traitement par DMARD biologique, il faut évaluer le risque personnel et familial de néoplasie et rechercher une anomalie élémentaire selon les facteurs de risque ⁽¹⁹⁾. Différents examens peuvent donc se discuter selon le contexte, en précisant qu'ils font partie pour la plupart d'un suivi régulier de sujets à risque néoplasique, en particulier pour les examens gynécologiques :

- examen sénologique et gynécologique (frottis cervical),
- mammographie (systématique après 50 ans),
- radiographie du thorax +/- scanner thoracique,
- recherche de sang dans les selles +/- coloscopie,
- examen cutané par un dermatologue en cas de risque de cancers cutanés,
- examen ORL en cas d'éthylo-tabagisme important.

Il n'y a donc pas de bilan spécifique obligatoire, à faire, mais il faut s'assurer que le dépistage systématique recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué.

La décision d'un traitement anti-IL17 dans un contexte de risque et/ou d'antécédents de cancer solide est souvent difficile, nécessitant de bien analyser le rapport bénéfice/risque. Cette décision implique la participation de différents partenaires médicaux (médecin traitant, médecin spécialiste d'organe, oncologue) et l'information éclairée du patient et de son entourage familial.

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de néoplasie solide ?

- Les RCP du sécukinumab et de l'ixékizumab ne font état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation des anti-IL17 chez les patients aux antécédents de néoplasie solide ^(25, 26).
- Il n'existe aucune recommandation des sociétés savantes pour le moment concernant le recours au sécukinumab ou à l'ixékizumab chez les patients avec antécédent de néoplasie.

En pratique, en l'absence de donnée validée et en attente des données de registres et d'un recul plus important, on propose l'attitude suivante :

- **En cas de néoplasie solide avec exérèse incomplète ou haut risque de micro-métastase**, en l'absence de données ayant évalué cette situation clinique, l'utilisation des anti-IL17 est à éviter. Dans des situations exceptionnelles, cette utilisation pourra être discutée.
- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de moins de 5 ans** (découlant du critère d'exclusion des essais contrôlés), si l'activité de la maladie nécessite un traitement par des anti-IL17, le risque de récurrence et la possibilité de prescrire le traitement seront discutés avec les oncologues.
- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de plus de 5 ans**, pas de contre-indication formelle. La décision d'initier le traitement par des anti-IL17 sera discutée au cas par cas avec l'oncologue ou le spécialiste qui a pris en charge le patient, notamment si risque notable de micro-métastase.
- **Pour les carcinomes cutanés basocellulaires, la maladie de Bowen, les carcinomes épidermoïdes *in situ* et le kérato-acanthome**, dont l'exérèse a été complète, le traitement par anti-IL17 pourra être initié sans délai. Pour les autres cancers épidermoïdes, il est nécessaire d'en discuter avec un collègue dermatologue. En effet, pour les groupes à faible risque de récurrence, le traitement par anti-IL17 peut être initié. Pour les groupes à risque significatif, l'évaluation du rapport bénéfice/risque en RCP est nécessaire.

Conduite à tenir en cas de suspicion/découverte de cancer sous traitement par anti-IL17

- Arrêter le traitement par anti-IL17
- Arrêter les autres traitements immunosuppresseurs éventuels
- Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic et l'extension de la néoplasie en cause
- Mettre en place une stratégie anti-cancéreuse adaptée en collaboration avec l'équipe d'oncologues
- Faire une déclaration à la pharmacovigilance : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

Références

1. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB et al. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol* 2016;152:282-90.
2. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 3:36-46.
3. Rohekar S, Tom BD, Hassa A et al. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:82-7.
4. Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Malignancy incidence in patients with psoriatic arthritis: a comparison cohort-based incidence study. *Clin Rheumatol* 2016;35:2603-7.
5. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1185-8.
6. Chang CC, Chang CW, Nguyen PA et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncol Lett*. 2017;14:1315-22.
7. Nam B, Kim H, Jang EJ et al. Malignancy risk in Korean male patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2019;39:1741-48.
8. Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:248-56.
9. Kryczek I, Wei S, Szeliga W et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis. *Blood* 2009;114:357-9.
10. Cochaud S, Giustiniani J, Thomas C et al. IL-17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2. *Scientific Reports* 2013;3:3456.
11. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98.e4.
12. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:111.
13. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137-46.
14. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
15. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM et al; FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:347-55.
16. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA et al; MEASURE 1 Study Group. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:50-55.
17. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A et al; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1020-29.
18. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019;5:e001005.
19. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017;3:e000592.

20. Chiu HY, Tsai TF. The impact of secukinumab treatment on the prevalence of human papillomavirus in patients with psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:224-6.
21. Armstrong A, Paul C, Puig L et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:133-150.
22. Genovese M, Kameda H, Rahman P et al. Safety Profile of Ixekizumab Treatment in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Integrated Analysis of 18 Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).
23. Marzo-Ortega H, Mysler E, Tomita T et al. Long-term safety of ixekizumab in patients with radiographic axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis : an integrated analysis of coast-V and coast-W. FRO400. Congrès EULAR, Madrid juin 2019.
24. Deodhar A, Van der Heijde D, Gensler L et al. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).
25. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
26. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .